

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Bunalict 8 mg/2 mg podjezične tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 8 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2 mg naloksona (v obliki klorid dihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena podjezična tableta vsebuje 109,37 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Bela do skoraj bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta s premerom 10,5 mm in z oznako »N8« na eni strani ter logom »↑« na drugi strani.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja. Namen sestavine nalokson je odvracanje od intravenske zlorabe. Zdravljenje je namenjeno odraslim in mladostnikom, starejšim od 15 let, ki so privolili v zdravljenje svoje odvisnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem odvisnosti od opiatov oz. zasvojenosti z opiaty.

Previdnostni ukrepi pred indukcijo

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti vrsto opioidne odvisnosti (tj. dolgotrajno ali kratkotrajno delujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov. Da ne bi sprožili odtegnitvenih simptomov, smete uvesti zdravljenje z buprenorfinom/naloksonom ali samo z buprenorfinom šele, ko se pojavijo objektivni in jasni znaki odtegnitve (kot na primer število točk, ki nakazuje blago do zmerno odtegnitev na uradni klinični lestvici odtegnitve od opioidov (COWS - *Clinical Opioid Withdrawal Scale*)).

- Za bolnike, ki so odvisni od heroina ali kratkotrajno delujočih opioidov, je treba prvi odmerek buprenorfina/naloksona dati, ko se pojavijo znaki odtegnitve, vendar ne manj kot 6 ur po tem, ko bolnik uporabi zadnji odmerek opioidov.
- Pri bolnikih, ki prejemajo metadon, je treba odmerek metadona zmanjšati na največ 30 mg/dan pred začetkom zdravljenja s kombinacijo buprenorfin/nalokson. Ob začetku zdravljenja s kombinacijo

buprenorfin/nalokson je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo metadona. Prvi odmerek zdravila buprenorfin/nalokson je treba vzeti šele, ko se pojavijo simptomi odtegnitve, vendar ne manj kot 24 ur po tem, ko je bolnik nazadnje uporabil odmerek metadona. Buprenorfin lahko sproži simptome odtegnitve pri bolnikih, ki so odvisni od metadona.

Odmerjanje

Začetek zdravljenja (indukcija)

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih več kot 15 let, sta ena ali dve podjezični tableti zdravila Bunalict 2 mg/0,5 mg. Dodatni ena ali dve podjezični tableti zdravila Bunalict 2 mg/0,5 mg se lahko da prvega dne, kar je odvisno od stanja posameznega bolnika.

Med začetkom zdravljenja se priporoča vsakodnevno nadzorovanje odmerjanja, da se zagotovi pravilna namestitvev odmerka pod jezik in se opazuje odziv bolnika na zdravljenje, kar pripomore k učinkovitemu prilagajanju odmerka kliničnemu učinku.

Prilagajanje odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Po začetku zdravljenja na prvi dan je treba bolnika v naslednjih nekaj dneh stabilizirati na vzdrževalni odmerek s postopnim prilagajanjem odmerka skladno s kliničnim učinkom pri posameznem bolniku. Prilagajanje odmerka v korakih od 2 do 8 mg buprenorfina se vodi s pomočjo ponovnega ocenjevanja kliničnega in psihološkega stanja bolnika in ne sme preseči največjega posameznega dnevnega odmerka 24 mg buprenorfina.

Manj kot dnevno odmerjanje

Ko je dosežena zadovoljiva stabilizacija, lahko pogostnost odmerjanja zmanjšate na odmerjanje vsak drugi dan z dvakratnim individualno prilagojenim dnevnim odmerkom. Tako lahko bolnik, ki je stabiliziran pri prejetem dnevnem odmerku v količini 8 mg buprenorfina, prejme 16 mg buprenorfina vsak drugi dan, pri tem pa vmesne dni ne sme prejeti odmerka. Pri nekaterih bolnikih lahko po zadovoljivi stabilizaciji zmanjšate pogostnost odmerjanja na 3-krat tedensko (na primer ponedeljek, sredo in petek). Odmerek zdravila v ponedeljek in sredo mora biti dvakrat večji od individualno prilagojenega dnevnega odmerka, odmerek v petek pa trikrat večji od individualno prilagojenega dnevnega odmerka, na vmesne dni pa bolnik ne sme prejeti nobenega odmerka. Vendar odmerek na kateri koli posamezen dan ne sme presegati 24 mg buprenorfina. Ta režim odmerjanja morda ne bo primeren za bolnike, ki potrebujejo prilagojen dnevni odmerek > 8 mg buprenorfina/dan.

Medicinska odtegnitev

Ko pri bolniku dosežete zadovoljivo stabilizacijo, lahko, če se bolnik strinja, odmerek počasi zmanjšate na nižji vzdrževalni odmerek; v nekaterih ugodnih primerih lahko zdravljenje prekinete. Razpoložljivost odmerkov 2 mg/0,5 mg in 8 mg/2 mg omogoča prilagajanje odmerka z manjšanjem količine zdravila. Pri bolnikih, ki morda potrebujejo manjši odmerek buprenorfina, lahko uporabite buprenorfin 0,4 mg. Zaradi morebitnega relapsa je po medicinski odtegnitvi potrebno spremljati bolnike.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Varnost in učinkovitost buprenorfina/naloksone pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Okvara jeter

Pred začetkom zdravljenja je priporočljiva izvedba osnovnih testov delovanja jeter in testiranje na virusno okužbo s hepatitisom. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis, se sočasno zdravijo z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5), in/ali pri bolnikih s slabšim delovanjem jeter obstaja tveganje za pospešeno poškodbo jeter. Priporoča se redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Obe učinkovini zdravila Bunalict; buprenorfin in nalokson, se v veliki meri presnavljata v jetrih. Ugotovili so, da je plazemska raven obeh; buprenorfina in naloksona, višja pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov odtegnitvenega sindroma, toksičnosti ali prevelikega odmerjanja zaradi povečane ravni naloksona in/ali buprenorfina.

Ker je lahko farmakokinetika buprenorfina/naloksona pri bolnikih z okvaro jeter spremenjena, se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporoča nižje začetne odmerke in previdno prilagajanje odmerka. Buprenorfin/nalokson je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Spreminjanje odmerka buprenorfina/naloksona pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost buprenorfina/naloksona pri otrocih, starih do 15 let, nista dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravniki morajo bolnike opozoriti, da je podjezični način uporabe edini učinkovit in varen način uporabe tega zdravila (glejte poglavje 4.4). Tableto je treba namestiti pod jezik, kjer se mora popolnoma raztopiti. Dokler se tableta popolnoma ne raztopi, bolnik ne sme pogoltniti ali zaužiti hrane oziroma pijače.

Odmerek je sestavljen iz več tablet zdravila Bunalict različnih jakosti, ki jih je mogoče vzeti naenkrat ali v dveh delih; drugi del je treba vzeti neposredno za tem, ko se prvi del raztopi.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda respiratorna insuficienca.
- Huda okvara jeter.
- Akutni alkoholizem ali *delirium tremens*.
- Sočasna uporaba opioidnih antagonistov (naltreksona, nalmefena) za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napačna uporaba, zloraba in preusmeritev uporabe

Buprenorfin se lahko uporablja napačno ali zlorablja podobno kot druge opioide, zakonite ali nezakonite. Nekatera tveganja, ki se pojavijo zaradi napačne uporabe in zlorabe, vključujejo preveliko odmerjanje, širjenje virusnih ali lokaliziranih in sistemskih okužb, ki se prenašajo s krvjo, respiratorno depresijo in poškodbe jeter. Zloraba buprenorfina, ki je ne zgreši ciljni bolnik, pač pa druga oseba, predstavlja dodatno tveganje za nove od mamil odvisne posameznike, ki uporabljajo buprenorfin kot primarno učinkovino za zlorabo. Do zlorabe lahko pride, če zdravilo za nezakonito uporabo razpečuje neposredno ciljni bolnik ali pa če zdravilo ni zavarovano proti kraji.

Neoptimalno zdravljenje z buprenorfinom/naloksonom lahko spodbudi napačno uporabo zdravila pri bolniku, kar pomeni preveliko odmerjanje ali opustitev zdravljenja. Bolnik, ki ne prejema zadostnih odmerkov buprenorfina/naloksona, lahko ob nenadzorovanih sindromih odtegnitve še naprej zlorablja opioide, alkohol ali druge sedative in uspavala, kot so benzodiazepini.

Za zmanjšanje tveganja napačne uporabe, zlorabe in preusmeritve uporabe, morajo zdravniki poskrbeti za ustrezne previdnostne ukrepe pri predpisovanju in razdeljevanju buprenorfina, kot so izogibanje predpisovanja količin zdravila za daljše obdobje (za več izdaj zdravila) v zgodnjih fazah zdravljenja in naročanje bolnika na ponovne obiske s kliničnim spremljanjem, ki je primerno potrebam bolnika.

Kombiniranje buprenorfina z naloksonom v zdravilu Bunalict je namenjeno preprečevanju napačne uporabe in zlorabe buprenorfina. Intravenska ali intranazalna napačna uporaba zdravila Bunalict je manj verjetna od napačne uporabe samega buprenorfina, ker nalokson v zdravilu Bunalict lahko sproži odtegnitev učinka pri bolnikih, ki so odvisni od heroina, metadona ali drugih opioidnih sredstev.

Respiratorna depresija

Poročali so o številnih primerih smrti zaradi respiratorne depresije, še zlasti pri uporabi buprenorfina v kombinaciji z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar se buprenorfina ni uporabljalo v skladu z navodili za predpisovanje. O smrtnih primerih so poročali tudi v povezavi s sočasnim jemanjem buprenorfina in drugih depresivov, kot so alkohol ali drugi opiodi. Če se buprenorfin daje osebam, ki niso odvisne od opiodov in ki niso razvile tolerance na učinke opiodov, se lahko pojavi potencialno smrtna respiratorna depresija.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z astmo ali respiratorno insuficienco (na primer kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučno srce, zmanjšan respiratorni rezervni volumen, hipoksija, hiperkapnija, že obstoječa respiratorna depresija ali kifoskolioza [ukrivljenost hrbtenice, ki lahko povzroča težko dihanje]).

Če bi buprenorfin/nalokson nenamerno ali namenoma zaužili otroci ali druge osebe, ki niso odvisniki, lahko povzroči hudo in potencialno smrtno respiratorno depresijo. Bolnike posvarite, naj pretisni omot shranjujejo na varnem mestu in ga nikoli ne odpirajo vnaprej, zdravilo naj shranjujejo zunaj dosega otrok in drugih članov gospodinjstva ter naj zdravila ne jemljejo v prisotnosti otrok. V primeru nenamerne zaužitja ali suma na zaužitje je treba nemudoma poklicati nujno medicinsko pomoč.

Depresija osrednjega živčnega sistema

Buprenorfin/nalokson lahko povzroča zaspanost, še zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali depresivi osrednjega živčnega sistema (kot so anksiolitiki, sedativi in hipnotiki) (glejte poglavje 4.5).

Tveganja pri sočasni uporabi s pomirjevali, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine

Sočasna uporaba buprenorfina/naloksona in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je potrebno sočasno predpisovanje s temi pomirjevali omejiti na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Če je sprejeta odločitev za sočasno uporabo zdravila Bunalict s pomirjevali, je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek in trajanje zdravljenja mora biti čim krajše. Bolnike je treba skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo opozoriti bolnike in njihove skrbnike, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Odvisnost

Buprenorfin je delni agonist μ (mi) - opioidnega receptorja in kronična uporaba povzroča opioidni tip odvisnosti. Študije na živalih kot tudi klinične izkušnje so dokazale, da buprenorfin lahko povzroči odvisnost, ki pa ni tako močna kot pri popolnih agonistih, npr. morfiju.

Nenadna prekinitvev zdravljenja ni priporočljiva, ker lahko povzroči odtegnitveni sindrom, ki se lahko pojavi z zamikom.

Hepatitis in hepatični dogodki

Pri zasvojenjih z opiodi so poročali o primerih akutnih poškodb jeter tako v kliničnih preskušanjih kot v poročilih o neželenih učinkih v obdobju trženja zdravila. Spekter abnormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do poročil o primerih odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih lahko to povzročajo ali k temu prispevajo že obstoječe okvare mitohondrijev (genetska bolezen, abnormalnosti jetrnih encimov, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih morebitno hepatotoksičnih zdravil) in sočasna uporaba drog za injiciranje. Te osnovne dejavnike je treba upoštevati pred predpisovanjem buprenorfina/naloksona in med zdravljenjem.

Če sumite na jetrni dogodek, je potrebno nadaljnje biološko in etiološko ovrednotenje. Odvisno od ugotovitev lahko zdravnik previdno prekine uporabo zdravila, tako da ne povzročite sindroma odtegnitve in prepreči povratek bolnika k uporabi nezakonitih drog. Če se bo zdravljenje nadaljevalo, je potrebno pozorno spremljanje delovanja jeter.

Povzročitev sindroma opiodne odtegnitve

Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom mora zdravnik poznati profil delnega agonista buprenorfina in se zavedati dejstva, da lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri bolnikih, odvisnih od opiodov, še posebej če se ga da manj kot 6 ur po zadnji uporabi heroina ali kratkotrajno delujočega opioda, ali če se ga da manj kot 24 ur po zadnjem odmerku metadona. Bolnika je treba med obdobjem prehoda iz buprenorfina ali metadona na buprenorfin/nalokson skrbno spremljati, saj so poročali o pojavu simptomov odtegnitve. Za preprečitev odtegnitvenega sindroma je uvajanje zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom potrebno izvesti, ko so opazni objektivni znaki odtegnitve (glejte poglavje 4.2).

Simptomi odtegnitve so lahko povezani tudi z nezadostnim odmerjanjem.

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona je bil ocenjen v študiji v obdobju trženja zdravila. Ker se buprenorfin in nalokson v veliki meri presnavljata, sta bili po enkratnem odmerjanju plazemski ravni pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter za obe učinkovini višji. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov opiodnega odtegnitvenega sindroma, toksičnosti ali prekomernega odmerjanja zaradi povečane ravni naloksona in/ali buprenorfina. Zdravilo Bunalict podjezične tablete je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je uporaba buprenorfina/naloksona kontraindicirana.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice se lahko podaljša, ker se 30 % danega odmerka izloči prek ledvic. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se kopičijo presnovki buprenorfina. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba pri mladostnikih (starih 15 do <18)

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi pri mladostnikih (starih 15 do <18) je potrebno bolnike v tej starostni skupini med zdravljenjem spremljati bolj natančno.

Zaviralci encima CYP 3A

Zdravila, ki zavirajo encim CYP3A4, lahko povzročijo povečane koncentracije buprenorfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka buprenorfina/naloksona. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z zaviralci CYP3A4, je potrebno odmerek buprenorfina/naloksona previdno prilagajati, ker pri teh bolnikih lahko zadostuje že manjši odmerek (glejte poglavje 4.5).

Splošna opozorila, ki se nanašajo na uporabo opiodov

Opiodi lahko pri ambulantnih bolnikih povzročijo ortostatsko hipotenzijo.

Opioidi lahko povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade, zato jih je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami in drugih stanjih, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi.

Previdnost je potrebna pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo.

Mioza povzročena z opioidi, spremembe v stopnji zavesti ali spremembe v občutenju bolečine kot simptoma boleznih lahko vplivajo na oceno bolnika ali otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek druge bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotiroidizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonova bolezen) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato je potrebna previdnost pri njihovi uporabi pri bolnikih z nepravilnim delovanjem žolčevoda.

Pri dajanju opioidov starejšim ali oslabelem osebam je potrebna previdnost.

Na podlagi izkušenj z morfijem lahko sočasna uporaba zaviralcev monoamino oksidaze (MAOI) poveča učinke opioidov (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Bunalict vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Bunalict vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na podjezično tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Bunalict se ne sme jemati skupaj z:

- alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, ker alkohol okrepi sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).

Zdravilo Bunalict je treba uporabljati previdno pri sočasni uporabi s:

- Pomirjevali, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine:
Sočasna uporaba opioidov s pomirjevali, kot so benzodiazepini ali podobne učinkovine, povečuje tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, koma in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je potrebno omejiti (glejte poglavje 4.4).
- Kombinaciji z benzodiazepini se je treba izogniti v primerih, ko obstaja tveganje za napačno uporabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba nepredpisanih benzodiazepinov na lastno pest med jemanjem tega zdravila izjemno nevarna in da je uporaba benzodiazepinov sočasno z zdravilom Bunalict dovoljena samo skladno z navodili njihovega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- Drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema, drugimi opioidnimi derivativi (npr. metadon, analgetiki in antitusiki), nekaterimi antidepresivi, sedativnimi antagonistami receptorja H1, barbiturati, nebenzodiazepinski anksiolitiki, nevroleptiki, klonidinom in podobnimi snovmi, saj te kombinacije povečajo depresijo osrednjega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko postaneta nevarna tudi vožnja ali upravljanje s stroji.
- Poleg tega je pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin/nalokson in prejemajo polne opioidne agoniste, težko doseči zadostno analgezijo. Posledično obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih

agonistov, še zlasti če želimo preseči delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar se plazemske koncentracije buprenorfina zmanjšujejo.

- Naltrekson in nalmefen sta opioidna antagonist, ki lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfina. Zaradi potencialno nevarne interakcije, ki lahko sproži pojav dolgotrajnih in intenzivnih simptomov odtegnitve od opioidov (glejte poglavje 4.3), je sočasno jemanje med zdravljenjem z buprenorfinom/naloksonom kontraindicirano.
- Zaviralci CYP3A4: v študiji medsebojnega delovanja buprenorfina s ketokonazolom (močnim zaviralcem encima CYP3A4) je prišlo do povečanja vrednosti C_{max} in AUC (površina pod krivuljo) za buprenorfin (približno 50 % in 70 %, v istem zaporedju) ter v manjši meri za norbuprenorfin. Bolnike, ki prejemajo buprenorfin/nalokson, je treba pozorno spremljati, saj bo morda pri njih potrebno zmanjšati odmerek v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze, kot so ritonavir, nelfinavir ali indinavir ali azolskimi antimiotiki, kot so ketokonazol ali itrakonazol, makrolidni antibiotiki).
- Induktorji CYP3A4: sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 in buprenorfina lahko zmanjša plazemsko koncentracijo buprenorfina, zaradi česar lahko pride do neoptimalnega zdravljenja odvisnosti od opioidov z buprenorfinom. Če bolniki sočasno z buprenorfinom/naloksonom prejemajo induktorje (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin), jih je treba pozorno spremljati. Morda bo potreba ustrezna prilagoditev odmerka buprenorfina ali induktorja CYP3A4.
- Izkušnje z morfijem kažejo, da sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI) lahko poudari učinke opioidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi buprenorfina/naloksona pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano.

Proti koncu nosečnosti lahko buprenorfin, tudi po kratkotrajni uporabi, povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku. Dolgotrajnejša uporaba buprenorfina v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (npr. hipertenzijo, neonatalni tremor, neonatalna agitacija, mioklonus ali konvulzije). Sindrom se na splošno pojavi z zamikom več ur ali več dni po rojstvu.

Zaradi dolgega razpolovnega časa buprenorfina je treba ob koncu nosečnosti razmisliti o nekajdnevnem spremljanju novorojenčka, da se prepreči tveganje respiratorne depresije ali odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih.

Poleg tega mora zdravnik ovrednotiti uporabo buprenorfina/naloksona med nosečnostjo.

Buprenorfin/nalokson se lahko med nosečnostjo uporablja le, če potencialne koristi pretehtajo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se nalokson izloča v materino mleko. Buprenorfin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Ugotovili so, da buprenorfin pri podganah zavira laktacijo. Zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Bunalict prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale zmanjšanje plodnosti pri samicah ob velikih odmerkih (sistemska izpostavljenost > 2,4-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh ob največjem priporočenem odmerku, ki znaša 24 mg buprenorfina na podlagi vrednosti AUC). Glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Buprenorfin/nalokson ima blag do zmerno močan vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, če se ga daje bolnikom, ki so odvisni od opiatov. Zdravilo lahko povzroča zaspanost, omtico ali oteženo razmišljanje, še posebej med začetkom zdravljenja in v obdobju prilagajanja odmerkom. Če se zdravilo jemlje skupaj z alkoholom ali zaviralci osrednjega živčnega sistema, bo učinek verjetno bolj izrazit (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolniki morajo biti previdni pri vožnji ali upravljanju nevarnih strojev, ker lahko buprenorfin/nalokson vpliva na njihovo sposobnost delovanja pri takih dejavnostih.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Z zdravljenjem najpogosteje povezani neželeni učinki, o katerih so poročali med glavnimi kliničnimi preskušanjmi, so bili zaprtost in simptomi, ki so običajno povezani z odtegnitvijo od drog (npr. nespečnost, glavobol, navzea, hiperhidroza in bolečina). Nekatera poročila o epileptičnih napadih, bruhanju, driski in povečanih vrednostih testov delovanja jeter so bila ocenjena kot resna.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 1 podaja povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali v glavnih kliničnih raziskavah, v katerih je 342 od 472 bolnikov (72,5 %) poročalo o neželenih učinkih, in tistih, o katerih so poročali po uvedbi zdravila na trg.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in po uvedbi buprenorfina/naloksona na trg

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		gripa, okužba, faringitis, rinitis	okužba sečil, vaginalna okužba	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			anemija, levkocitoza, levkopenija, limfadenopatija, trombocitopenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost	anafilaktični šok
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			zmanjšan apetit, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipoglikemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	anksioznost, depresija, zmanjšanje spolne sle,	nenavadne sanje, razburjenost, apatija, depersonalizacija,	halucinacije

		živčnost, neobičajne misli	odvisnost od mamil, evforično razpoloženje, sovražnost	
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	migrena, omotica, hipertonija, parestezija, somniačenca	amnezija, hiperkinezija, epileptični napadi, motnje govora, tremor	hepatična encefalopatija, sinkopa
<i>Očesne bolezni</i>		ambliopija, motnje solznih žlez	konjunktivitis, mioza	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				vrtočlavičica
<i>Srčne bolezni</i>			angina pectoris, bradikardija, miokardni infarkt, palpitacije, tahikardija	
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija, vazodilatacija	hipotenzija	ortostatska hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kašelj	astma, dispneja, zehanje	bronhospazem, respiratorna depresija
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtost, navzea	bolečine v trebuhu, diareja, dispepsija, napihjenost, bruhanje	razjede v ustih, obarvanje jezika	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				hepatitis, akutni hepatitis, zlatenica, nekroza jeter, hepatorenalni sindrom
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	hiperhidroza	pruritus, izpuščaj, urtikarija	akne, alopecija, eksfoliativni dermatitis, suha koža, kožni vozlički	angioedem
<i>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečina v hrbtu, artralgija, mišični krči, mialgija	artritis	
<i>Bolezni sečil</i>		nenormalnost urina	albuminurija, dizurija, hematurija, nefrolitičaza,	

			zastoj urina	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		erektilna disfunkcija	amenoreja, motnje ejakulacije, menoragija, metroragija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni sindrom	astenija, bolečine v prsnem košu, mrzlica, pireksija, splošno slabo počutje, bolečina, periferni edem	hipotermija	odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
<i>Preiskave</i>		nenormalni testi delovanja jeter, zmanjšana telesna teža	povečana koncentracija kreatinina v krvi	povečane vrednosti transaminaz
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		poškodbe	vročinska kap	

Opis izbranih neželenih učinkov

V primerih namerne intravenske napačne uporabe zdravil so nekatere neželene dogodke bolj pripisali napačni uporabi zdravila kot samemu zdravilu in poročali o lokalnih reakcijah, ki so včasih septične (absces, celulitis), in potencialno resnem akutnem hepatitisu in drugih akutnih okužbah, na primer pljučnica in endokarditis (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so znatno zasvojeni z zdravili, lahko začetno dajanje buprenorfina povzroči odtegnitveni sindrom, podoben odtegnitvenemu sindromu, ki je povezan z naloksonom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Respiratorna depresija, ki je posledice depresije osrednjega živčnega sistema, je poglobilni simptom, ki zahteva ukrepanje, če pride do prevelikega odmerjanja, saj lahko povzroči zastoj dihanja in smrt.

Znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi somnolenco, ambliopijo, miozo, hipotenzijo, navzeo, bruhanje in/ali motnje govora.

Obvladovanje

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe, ki vključujejo pozorno spremljanje stanja dihanja in srčnega utripa bolnika. Uvesti je treba simptomsko zdravljenje respiratorne depresije in standardno intenzivno nego. Zagotoviti je potrebno prehodne dihalne poti in asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba prepeljati v okolje, kjer so na voljo vsi pripomočki za oživljanje.

Če bolnik bruha, je treba paziti, da izbljuvka ne vdiha.

Priporočljiva je uporaba opioidnega antagonist (tj. naloksona), kljub njegovemu zmernemu nasprotnemu učinku na dihalne simptome buprenorfina v primerjavi z njegovimi učinki na polne agoniste opioidnih receptorjev.

Ob uporabi naloksona je treba pri določanju trajanja zdravljenja in zdravniškega nadziranja, ki je potrebno za preprečitev učinka prevelikega odmerjanja, upoštevati dolgotrajnost delovanja buprenorfina. Nalokson se izloči hitreje kot buprenorfin, zato se lahko znova pojavijo že nadzorovani simptomi prevelikega odmerjanja buprenorfina, zaradi česar bo morda potrebna dolgotrajna infuzija. Če infuzija ni mogoča, bo morda potrebno večkratno odmerjanje naloksona. Začetni odmerki naloksona lahko znašajo do 2 mg in jih je treba ponavljati vsake 2–3 minute, dokler se ne doseže zadosten odziv, vendar začetni odmerek ne sme preseči 10 mg. Nadaljnje hitrosti intravenske infuzije je treba prilagoditi odzivu bolnika.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti; oznaka ATC: N07BC51.

Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidnih receptorjev, ki se lahko veže na μ in κ (kapa) opioidne receptorje v možganih. Učinkovanje buprenorfina pri opioidnem vzdrževalnem zdravljenju se pripisuje njegovim počasi reverzibilnim lastnostim na μ -opioidnih receptorjih, ki lahko prek daljšega obdobja zmanjša potrebo odvisnosti bolnikov od drog.

V kliničnih farmakoloških študijah so pri osebah, ki so odvisne od opioidov, ugotavljali, da agonistični učinek opioidov doseže plato (angl. *ceiling effect*).

Nalokson je antagonist μ -opioidnih receptorjev. Ko se ga v običajnih odmerkih peroralno ali podjezično daje bolnikom z opioidno odtegnitvijo, ima nalokson majhen farmakološki učinek ali pa tega učinka sploh ni, ker se skoraj popolnoma presnovi že s presnovo prvega prehoda. Vendar pa prisotnost naloksona v zdravilu Bunalict pri intravenski uporabi pri osebah, ki so odvisne od opioidov, povzroči znatne antagonistične učinke na opioidnih receptorjih in opioidno odtegnitev, ter tako odvrča od intravenske uporabe.

Klinična učinkovitost

Podatki o učinkovitosti in varnosti buprenorfina/naloksona so pridobljeni v glavnem iz enoletnih kliničnih preskušanj, ki vključujejo 4-tedensko randomizirano dvojno slepo primerjavo buprenorfina/naloksona, buprenorfina in placeba, ki ji je sledila 48-tedenska študija varnosti buprenorfina/naloksona. V tem preskusu so 326 odvisnikov od heroina naključno razporedili v skupino, ki je prejela 16 mg

buprenorfina/naloksona na dan, skupino, ki je prejela 16 mg buprenorfina na dan, ali skupino, ki je prejela placebo. Za osebe, ki so bile naključno razporejene v katero koli od zdravljenj z učinkovino, se je odmerjanje začelo z 8 mg buprenorfina prvi dan, ki mu je sledilo 16 mg (dvakrat 8 mg) buprenorfina drugi dan. Tretji dan so osebe, ki so bile naključno razporejene v skupino za prejetje buprenorfina/naloksona, prešle na tablete s kombinacijo učinkovin. Osebe so bile vsak dan pregledane na kliniki (od ponedeljka do petka), kjer so jim odmerjali zdravilo in ocenili njegovo učinkovitost. Odmerke za jemanje čez vikend so bolniki vzeli s seboj domov. S primerjavo primarnih študij so ocenili učinkovitost buprenorfina in buprenorfina/naloksona individualno glede na placebo. Odstotek vzorcev, ki so bili odvzeti trikrat na teden in so bili negativni na prisotnost opioidov, ki se jih v študiji ni uporabljalo, so bili statistično višji za buprenorfin/nalokson glede na placebo ($p < 0,0001$) in buprenorfin glede na placebo ($p < 0,0001$).

V dvojno slepi študiji z dvojnimi placebom in vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali etanolno raztopino buprenorfina z aktivno kontrolo, ki je vsebovala popoln agonist, so randomizirali 162 oseb, ki bi morale prejeti etanolno podjezično raztopino buprenorfina v količini 8 mg/dan (odmerek, ki je v grobem primerljiv z odmerkom 12 mg/dan buprenorfina/naloksona) ali dva relativno majhna odmerka aktivne kontrole, od katerih je bil en dovolj nizek, da se ga je lahko uporabljalo kot nadomestek za placebo, v času 3- do 10-dnevne indukcijske faze, 16-tedenske vzdrževalne faze in 7-tedenske detoksifikacijske faze. Buprenorfin so prilagodili na vzdrževalni odmerek do 3. dne; aktivne kontrolne odmerke so titrirali bolj postopoma. Na osnovi vztrajanja pri zdravljenju in odstotku trikrat tedenskih vzorcev urina brez opioidov, ki se jih v študiji ni uporabljalo, so določili, da je bil buprenorfin bolj učinkovit kot nizek odmerek kontrole pri zadrževanju odvisnikov od heroina na zdravljenju in pri zmanjšanju njihove uporabe opioidov med zdravljenjem. Učinkovitost buprenorfina, 8 mg na dan, je bila podobna učinku srednjega odmerka aktivne kontrole, vendar enakovrednosti niso dokazali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Buprenorfin

Absorpcija

Buprenorfin pri peroralnem jemanju najprej preide skozi presnovo prvega prehoda z N-dealkilacijo in glukuronidno konjugacijo v tankem črevesu in jetrih. Peroralna uporaba tega zdravila zato ni primerna.

Najvišja plazemska koncentracija je dosežena 90 minut po podjezični uporabi. Plazemske koncentracije buprenorfina so se povečale s podjezičnim odmerkom buprenorfina/naloksona. Vrednosti C_{max} in AUC buprenorfina sta se povečali s povečanjem odmerka (v razponu od 4–16 mg), čeprav je bilo povečanje manjše gledano sorazmerno na odmerek.

Farmakokinetični parametri	Buprenorfin/nalokson 4 mg	Buprenorfin/nalokson 8 mg	Buprenorfin/nalokson 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ ura ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Porazdelitev

Absorpciji buprenorfina sledi faza hitre porazdelitve (porazdelitveni razpolovni čas je 2 do 5 ur).

Biotransformacija in izločanje

Buprenorfin se presnavlja s 14-N-dealkilacijo in z glukuronidno konjugacijo matične molekule ter dealkiliranim presnovkom. Klinični podatki potrjujejo, da je za N-dealkilacijo buprenorfina odgovoren CYP3A4. N-dealkilbuprenorfin je agonist μ -opioidnih receptorjev s šibkim intrinzičnim delovanjem.

Izločanje buprenorfina je dvo- ali tri- kratno eksponentno in ima v plazmi razpolovni čas 32 ur. Buprenorfin se izloča z blatom prek izločanja glukuronidno konjugiranih presnovkov v žolč (70 %), preostanek pa se izloča z urinom.

Nalokson

Absorpcija in porazdelitev

Po intravenski uporabi se nalokson hitro porazdeli (porazdelitveni razpolovni čas ~ 4 minute). Po peroralni uporabi se nalokson komaj zazna v plazmi; po podjezični uporabi buprenorfina/naloksona so koncentracije naloksona v plazmi nizke in se hitro zmanjšujejo.

Biotransformacija

Zdravilo se presnavlja v jetrih, za kar je v glavnem odgovoren proces glukuronidne konjugacije in se izloča v urinu. Nalokson ima povprečni razpolovni čas v plazmi 1,2 ure.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Farmakokinetičnih podatkov za starejše bolnike ni na voljo.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice ima relativno majhno vlogo (~30 %) pri celotnem očistku buprenorfina/naloksona. Odmerka na osnovi ledvične funkcije ni potrebno spreminjati, priporoča pa se previdnost pri odmerjanju pri osebah s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona je bil ocenjen v študiji v obdobju trženja zdravila.

Preglednica 3 povzema rezultate iz kliničnega preskušanja, v kateri je bila določena izpostavljenost po enkratnem odmerjanju buprenorfin/nalokson 2,0 mg/0,5 mg podjezičnih tablet pri zdravih osebah in pri bolnikih z okvaro jeter.

Preglednica 3. Vpliv okvare jeter na farmakokinetične parametre buprenorfina in naloksona po jemanju buprenorfina/naloksona (sprememba glede na zdrave osebe)			
FK parameter	Blaga okvara jeter (Child-Pugh razred A) (n=9)	Zmerna okvara jeter (Child-Pugh razred B) (n=8)	Huda okvara jeter (Child-Pugh razred C) (n=8)
buprenorfin			
C_{max}	1,2-kratno povečanje	1,1-kratno povečanje	1,7-kratno povečanje
$AUC_{končni}$	podobno kot kontrola	1,6- kratno povečanje	2,8- kratno povečanje
nalokson			
C_{max}	podobno kot kontrola	2,7- kratno povečanje	11,3- kratno povečanje
$AUC_{končni}$	0,2- kratno povečanje	3,2- kratno povečanje	14,0- kratno povečanje

Na splošno se je pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter plazemska izpostavljenost buprenorfinu povečala približno 3-krat, plazemska izpostavljenost naloksonu pa 14-krat.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija buprenorfina in naloksona je bila raziskana v študijah toksičnosti pri živalih ob uporabi akutnega in večkratnega odmerka (do 90 dni pri podganah). Sinergijske okrepitve toksičnosti niso opazili. Neželeni učinki so temeljili na znani farmakološki aktivnosti opioidnih agonističnih in/ali antagonističnih snoveh.

Kombinacija (4:1) buprenorfinijevega klorida in naloksonijevega klorida ni bila mutagena pri preskusu bakterijske mutagenosti (Amesov preskus) in ni bila klastogena v citogenetski preiskavi *in vitro* na človeških limfocitih ali v intravenskem preskusu mikronukleusov pri podganah.

Pri peroralnem jemanju buprenorfina: nalokson (razmerje 1:1) študije razmnoževanja kažejo, da se je embrioletalnost v prisotnosti toksičnosti za mater pojavila pri vseh odmerkih. Najnižji odmerek v študiji je predstavljal večkratnik izpostavitve 1x za buprenorfin in 5x za nalokson v primerjavi z največjim terapevtskim odmerkom za ljudi, ki je bil izračunan na podlagi mg/m². Pri kuncih niso opazili nobene razvojne toksičnosti pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. Poleg tega niti pri podganah niti kuncih niso opazili teratogenosti. Peri-postnatalne študije z buprenorfinom/naloksonom niso izvedli; vendar pa je imelo peroralno dajanje velikih odmerkov buprenorfina materi med gestacijo in laktacijo za posledico težave pri parturiciji (morda kot posledica uspavalnega učinka buprenorfina), visoko neonatalno umrljivost in rahel zastoj v razvoju nekaterih nevroloških funkcij (refleks površinskega vzravnanja in odziv zdrznjenja) pri novorojenih podganah.

Prehransko dajanje buprenorfina pri podganah v odmerku 500 ppm ali več je povzročilo zmanjšanje plodnosti, ki je bilo dokazano z zmanjšano pogostnostjo zanositve pri samicah. Prehranski odmerek 100 ppm (ocenjena izpostavitve je približno 2,4x za buprenorfin pri odmerku 24 mg buprenorfina/naloksona za ljudi na osnovi AUC, ravni naloksona v plazmi so bile pri podganah pod mejo zaznavanja) ni imel neželenih učinkov na plodnost samic.

Študijo karcinogenosti z buprenorfinom/naloksonom so izvedli pri podganah v odmerkih 7, 30 in 120 mg/kg/dan z ocenjenim večkratnim faktorjem od 3 do 75-krat za izpostavljenost pri ljudeh na osnovi dnevnega podjezičnega odmerka 16 mg, izračunanega na osnovi mg/m². V vseh skupinah, ki so prejemale odmerke, so opazili statistično pomembna povečanja pojavnosti benignega testikularnega adenoma intersticijskih celic (Leydigove celice).

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
manitol (E421)
koruzni škrob
povidon K30
brezvodna citronska kislina
natrijev citrat
aroma limete
aroma limone
kalijev acesulfamat
natrijev stearil fumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Za otroke varen odlepljiv perforirani pretisni omot za posamezni odmerek iz poliamida/aluminija/PVC//aluminija/PET.

Velikosti pakiranja: 7x1, 28x1 in 49x1 tableta

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02433/003-004, H/18/02433/006

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 3. 2018

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2018